

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA NACIONAL DE PROGRAMAS ESPECIAIS DE SAÚDE

DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER

SERVIÇO DE PROGRAMAÇÃO E ORIENTAÇÃO TÉCNICA



COLPOSCOPIA
CITOPATOLOGIA
HISTOPATOLOGIA

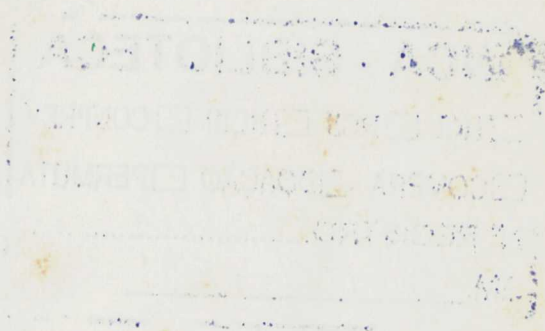
F
616.99434

B 823 C

ex 1

1977

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA NACIONAL DE PROGRAMAS ESPECIAIS DE SAÚDE
DIVISÃO NACIONAL DE CÂNCER
SERVIÇO DE PROGRAMAÇÃO E ORIENTAÇÃO TÉCNICA



F
616.99414
B 823c
ex 1

**COLPOSCOPIA
CITOPATOLOGIA
HISTOPATOLOGIA**

1977

2016

INCA - BIBLIOTECA

HCI HCII HCIII CONPREV
 COMPRA DOAÇÃO PERMUTA

Nº REGISTRO..... 12718

EM. 18 / 12 / 2018

~~BIBLIOTECA DO
I. N. C.~~

N. 239/83 Data 22.9.83

pp. 1

No intuito de facilitar o aprendizado daqueles que desejam se iniciar nos métodos de diagnósticos utilizados no controle do câncer cervical, resolvemos preparar esta monografia. Para isso consultamos vários autores e acrescentamos um pouco da nossa experiência.

Recomendamos, entretanto, a necessidade de uma consulta bibliográfica completa para o domínio do assunto em tela.

Este material didático foi preparado pela Dra. Maria das Mercês Pontes Lima Cunha, com a colaboração das Dras. Antonia Eliane Ávila de Oliveira, Hebe Quezado de Magalhães e Yanese Simões de Farias. Desenhos da citotécnica Margarida Machado.

Este trabalho foi revisado e ampliado
para reedição — 1977.

SUMÁRIO

	Pág.
1. COLPOSCOPIA	7
1.1 ASPECTOS TÉCNICOS	7
1.1.1 – Colposcópico	7
1.1.2 – Instrumental	7
1.1.3 – Rotina do Exame Colposcópico	9
1.2 IMAGENS COLPOSCÓPICAS	10
1.2.1 – Imagens Colposcópicas Típicas ou Fisiológicas	10
1.2.2 – Imagens Colposcópicas Atípicas ou Patológicas	14
1.3 ENDOCERVISCOPIA	18
2. CITO-HISTOPATOLOGIA DAS DISPLASIAS E CARCINOMA “IN SITU” (neoplasias intra-epiteliais cervicais)	20
2.1 CONCEITUAÇÃO	20
2.2 CLASSIFICAÇÃO	20
2.3 ASPECTOS CITOPATOLÓGICOS	21
2.3.1 – Displasia Leve	21
2.3.2 – Displasia Moderada	21
2.3.3 – Displasia Acentuada	21
2.3.4 – Carcinoma “in situ”	21
2.3.5 – Microcarcinoma	24
2.4 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS	25
2.4.1 – Displasia Leve	25
2.4.2 – Displasia Moderada	25
2.4.3 – Displasia Acentuada	25
2.4.4 – Carcinoma “in situ”	25
2.5 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO	26
2.5.1 – Indicações Colposcópicas e Citopatológicas	26
2.5.2 – Recomendações e Precauções na Obtenção das Amostras para o Exame Histopatológico	27
2.6 PROCEDIMENTOS RECOMENDADOS DE ACORDO COM A COLPO-CITO-HISTOPATOLOGIA – SEGUIMENTO DAS PACIENTES	27

3.	NOMENCLATURA PARA OS DIAGNÓSTICOS CITOLÓGICOS	27
3.1	OBJETIVOS	27
3.2	ESBOÇO HISTÓRICO	27
3.3	ADOÇÃO DA NOMENCLATURA RECOMENDADA PELA OPAS/OMS NOS DIVERSOS SETORES ORGÂNICOS	30
3.3.1	— Sistema Respiratório	30
3.3.2	— Sistema Digestivo	30
3.3.3	— Sistema Genital	31
3.3.3.1	— Feminino	31
3.3.3.2	— Masculino	31
3.3.4	— Sistema Urinário	31
3.3.5	— Derrames Cavitários	31
3.3.6	— Pele	31
3.4	NOMENCLATURA PARA OS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS	32
4.	ANEXOS	32
4.1	ROTINA DO EXAME COLPOSCÓPICO	32
4.2	NOMENCLATURA COLPOSCÓPICA	33
4.3	ESQUEMA PARA A LOCALIZAÇÃO DA JUNÇÃO ESCAMO-COLUNAR E DA ÚLTIMA GLÂNDULA	34
4.4	TESTES RECOMENDADOS NA ROTINA COLPOSCÓPICA	35
4.4.1	— Prova de Schiller	35
4.4.2	— Prova da Noradrenalina de MAJEWSKI	35
4.4.3	— Prova de Azul de Toluidina	35
4.5	CODIFICAÇÃO UTILIZADA PARA OS RESULTADOS COLPOSCÓPICOS E CITOPATOLÓGICOS	36
4.5.1	— Colposcopia	36
4.5.2	— Citopatologia	36
5.	BIBLIOGRAFIA	37

1. COLPOSCOPIA

Em 1924, Hinselman idealizou um aparelho, o COLPOSCÓPIO, destinado a examinar modificações epiteliais, não observáveis ao exame especular rotineiro. Dúvidas foram levantadas quanto à validade da nova técnica de exame. Entretanto, nos dias atuais é aceita e constitui uma técnica de grande utilidade.

A Colposcopia permite identificar lesões benignas e malignas, evita biópsias desnecessárias, e, ao mesmo tempo, orienta o local correto para a excisão do fragmento destinado a um esclarecimento histopatológico. Além do mais, como técnica de exame, permite realizar o seguimento das pacientes portadoras de lesões atípicas.

1.1 ASPECTOS TÉCNICOS

1.1.1 Colposcópico

O Colposcópico é um aparelho composto por um sistema binocular, o qual amplia as imagens cervicais de 10 a 40 vezes. A fonte luminosa encontra-se geralmente colocada sobre a parte óptica do aparelho. Possui um filtro de cor verde, móvel, que facilita o estudo dos vasos sanguíneos. Dispõe ainda de um jogo de cremalheiras e parafusos ajustáveis ao foco desejado. Alguns colposcópios são dotados de um equipamento fotográfico, com "flash eletrônico", para documentar os casos especiais.

1.2.2 – Instrumental (Figura 1)

Para o exame colposcópico se faz necessário uma bandeja contendo:

- a) conjunto de espéculos, do tipo grande, médio e pequeno;
- b) pinças de curativo de colo uterino;
- c) algodão, gaze, espátulas, contonetes, e lâminas;

d) vidros de boca larga com:

- solução fixadora para o material cérvico-uterino;
- solução fixadora para fragmentos teciduais;
- soro fisiológico;
- solução aquosa de ácido acético a 3% que atua com mucolítico, fazendo com que as imagens colposcópicas se tornem mais nítidas;
- solução iodo – iodurada, destinada a realizar o Teste de Schiller, onde os tecidos ricos em glicogênio fixam o iodo, enquanto que os pobres ou carentes se coram fracamente ou não se coram;
- solução de azul de toluidina a 1%.
- O azul de toluidina é um corante vital aplicado para identificar os limites da zona de transformação e a última glândula.

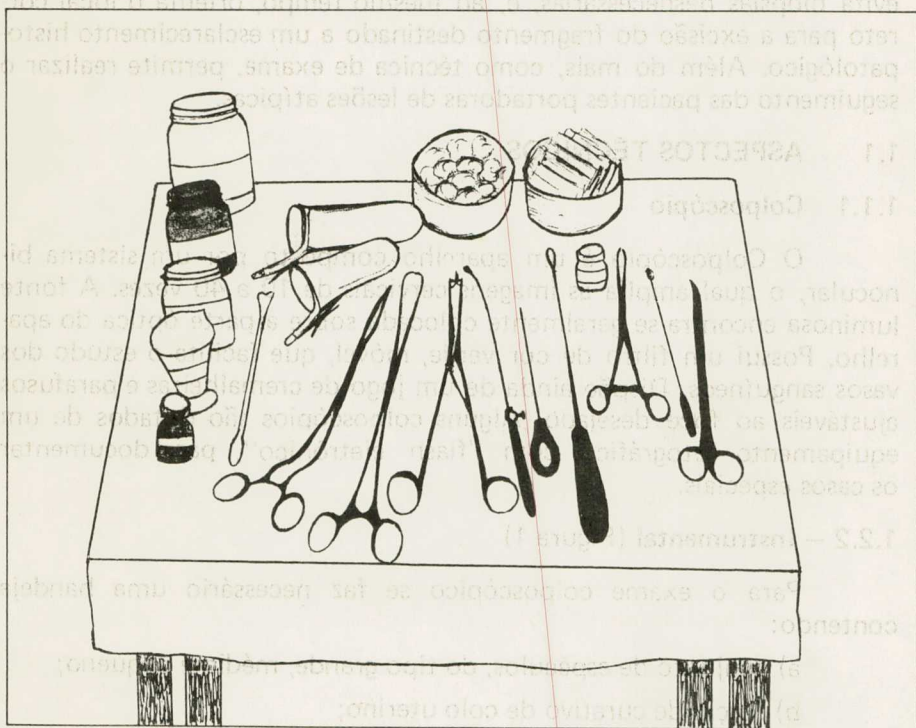


Fig. 1 – Mesa auxiliar preparada com o instrumental para o exame colposcópico.

1.3.3 Rotina do Exame Colposcópico (Anexo 4.1)

Com a paciente colocada em posição ginecológica, o colo é exposto com um espéculo, destituído de lubrificantes, e, antes de se pôr em contato com a cérvix uterina, é entreaberto com manobres suaves, até a completa visualização do colo. Antes de se proceder ao exame colposcópico propriamente dito, recomenda-se realizar a colheita do material citológico, de acordo com a orientação do Manual de Normas para a colheita do Material Cérvico-Uterino (Centro de Citodiagnóstico/D.N.C.).

Fases do exame:

- a) com um chumaço de algodão embebido em soro fisiológico, limpa-se a superfície do colo e anota-se o aspecto macroscópico na ficha da paciente;
- b) com outro chumaço de algodão, desta feita, embebido na solução aquosa de ácido acético a 3%, embroca-se todo o colo, tendo a precaução de retirar o excesso da solução que por ventura se tenha depositado no fundo de saco posterior;
- c) na etapa seguinte, focaliza-se o colo com o colposcópio, observando-se toda a superfície, anotando-se as imagens constatadas, na ficha da paciente;
- d) em seguida, novo exame colposcópico é realizado, desta feita com o filtro verde, estudando-se os vasos, seus trajetos, contorno, etc;
- e) complementa-se a colposcopia com o teste de Schiller;
- f) em alguns serviços utiliza-se a solução de azul de toluidina a 1% para identificar não só a Junção Escamo-Colunar, bem como a última glândula;
- g) sempre que possível, é aconselhável o emprego da Prova de Rieper;
 - embroca-se durante 2 minutos o colo uterino com a solução de azul de toluidina;
 - após o que se utiliza a solução iodo-iodorada sobre a superfície cervical e espera-se 3 minutos para se fazer a interpretação. A coloração azulada reaparece nos casos de epitélio cilíndrico (ectrópio), processo metaplásico e carcinoma.

1.2 IMAGENS COLPOSCÓPICAS (Figura 2)

As imagens colposcópicas são identificadas em dois tipos:

- a) imagens típicas, as quais apresentam substrato histológico benigno;
- b) imagens atípicas, com alterações epiteliais que vão desde as lesões displásicas até o carcinoma "IN SITU".

Dentre as classificações propostas para imagens colposcópicas, preferimos, por sua simplicidade, a recomendada por JAKOB:

- a) Imagens Fisiológicas (TÍPICAS)
 - Mucosa Original
 - Ectrópio
 - Zona de Transformação
- b) Imagens Patológicas (ATÍPICAS)
 - Leucoplasia
 - Base de Leucoplasia
 - Mosaico
 - Base Papilar
 - Carcinoma e zonas não classificadas

Por ocasião do II Congresso Mundial de Colposcopia e Patologia Cervical Uterina, foi constituído um Comitê para unificar a nomenclatura colposcópica, cujos resultados anexamos ao presente trabalho. (Anexo nº 4.2).

1.2.1 Imagens Colposcópicas Típicas ou Fisiológicas (Fig. 3)

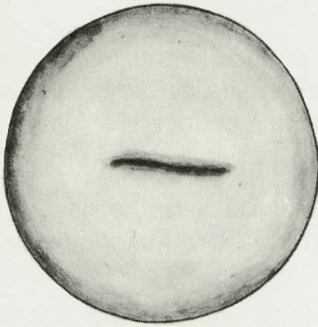
- a) Colo Nomal — o colo se caracteriza por apresentar uma coloração rósea com reflexos acinzentados e superfície lisa e úmida. Observam-se pontilhados e linhas avermelhadas que correspondem aos capilares do tecido conjuntivo.

Por vezes, constata-se pontos claros, pequenos e discretamente elevados, constituindo o "RELEVO PAPILAR SUPERFICIAL" de Hinselman.

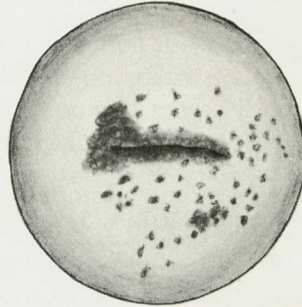
O teste de Schiller é negativo, e o colo fixa homogeneamente a coloração castanha.

- b) Ectrópio ou Ectopia: corresponde à presença do epitélio colunar na ectocérvix, decorrente da eversão da mucosa endocervical. Devido à presença dos eixos conjuntivos vasculares, a lesão assume um aspecto característico de papilas.

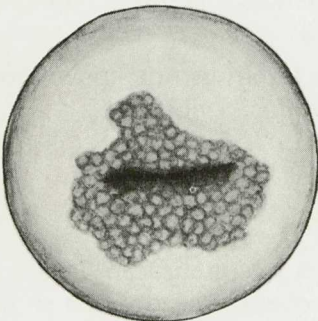
Fig. 2 IMAGENS COLPOSCÓPICAS



Mucosa Cervical Normal



Zona de Transformação em Evolução



Ectrópio / Ectopia

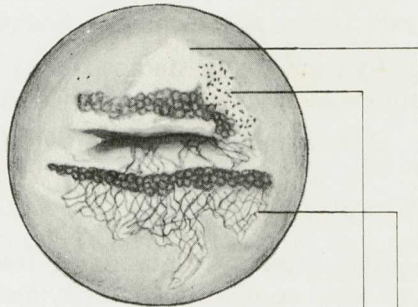
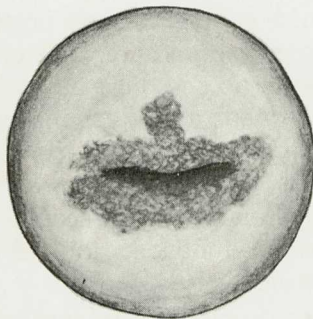
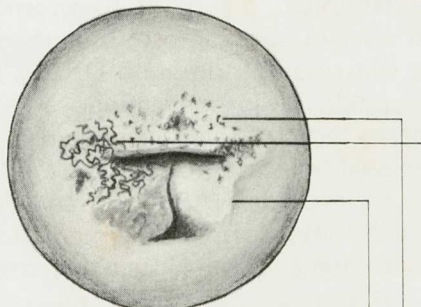


Imagem Colposcópica Atípica: a) base
b) mosaico
c) leucoplasia



Zona de Transformação



Vascularização Atípica: a) leucoplasia
b) vasos em alça
c) formas especiais

A zona correspondente ao ectrópico se caracteriza por apresentar três tipos de epitélio.

A fim de explicar a presença do ectrópico, 3 hipóteses são levantadas:

- 1) de origem congênita, resultante de uma sobrecarga hormonal na gestação, ou devido a uma anomalia de desenvolvimento e diferenciação dos epitélios da ecto e endocérvix;
- 2) adquirido, devido a um processo traumático;
- 3) e, segundo Hamperl e Kaulfman, esta lesão se deve a uma mudança do volume da cérvix uterina, produzindo um verdadeiro "prolapso da mucosa".

Esta alteração volumétrica resultaria de um estímulo hormonal ovariano.

A imagem colposcópica é característica, e apresenta uma riqueza papilar, que se assemelha a cachos de uva.

As pacientes gestantes, ou as que fazem uso de anovulatórios, apresentam acentuado adema papilar de coloração violácea.

O teste de Schiller é negativo, fixando claramente o iodo (iodo—claro).

c) Zona de Transformação

Esta imagem colposcópica traduz a re-epitelização, isto é, aparece um novo epitélio do tipo pavimentoso estratificado, que se faz às custas das "células de reserva" subcilíndricas. Pela colposcopia é possível acompanhar a evolução da re-epitelização.

De início, a zona de transformação se caracteriza pela presença de um epitélio pavimentoso, branco-rosado, e transparente. É de crescimento centrípeto, indo até o ORIFÍCIO externo do colo, e as distintas faixas epiteliais vão convergindo e se unindo entre si. Reconhecem-se facilmente os "orifícios glandulares" redondos ou ovais, circundados por um anel brancacento.

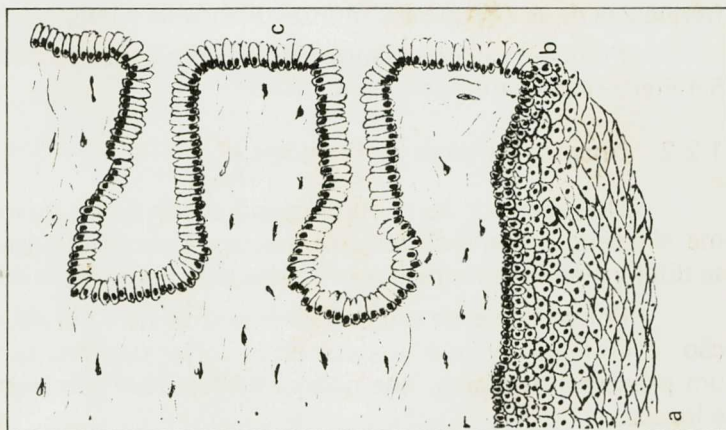
Os ovos de NABOTH traduzem a retenção da secreção e, colposcopicamente, se apresentam como áreas arredondadas, sobrelevadas por vezes, branco-amareladas e de tamanhos variáveis.

O retículo vascular do revestimento do cisto de retenção é facilmente observável.

Outras vezes a re-epitelização não se dá totalmente, e surpreende-se a presença de "ilhotas de ectrópico".

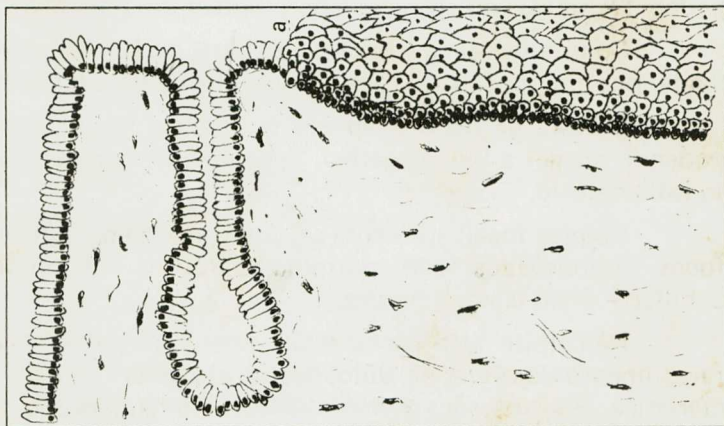
Fig. 3
COLO NORMAL

- a) Epit. Pav. Estratificado
- b) Junção Escamo-Colunar
- c) Epitélio Colunar



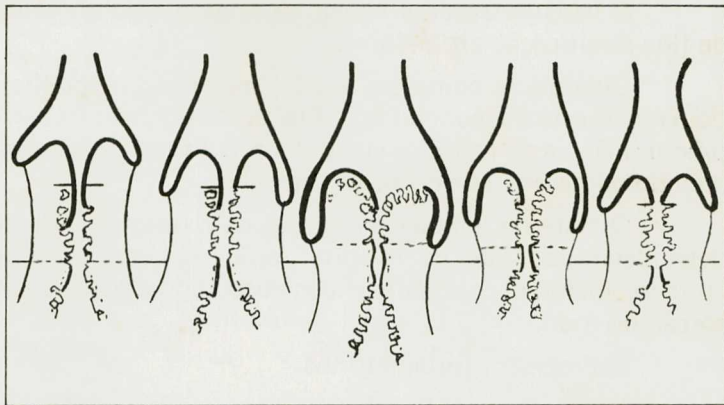
ECTRÓPIO

- a) Junção Escamo-Colunar para fora do orifício cervical



VARIAÇÕES DA JUNÇÃO ESCAMO-COLUNAR

ESCAMO-COLUNAR



A vascularização é típica, de trajeto regular, calibre uniforme e de fina ramificação arboriforme.

Quando se completa a total substituição epitelial se diz "Zona de Transformação concluída". Ela é considerada "aberta" quando há predominância de orifícios glandulares e ilhotas de ectrópio e "fechada" quando a imagem é de cistos de retenção.

O teste de Schiller é negativo com imagens iodo-claro e positivo dependendo da fase de re-epitelização. Quanto mais amadurecido o epitélio, maior o conteúdo glicogênico, consequentemente, maior absorção do iodo.

d) Processos Inflamatórios

Os processos inflamatórios são as colpites, difusa ou focal, que podem ser agudas ou crônicas e apresentam uma etiologia variada.

Colpite difusa: a superfície externa do colo se apresenta avermelhada, rica em pontilhado róseo, resultante de uma hiperemia.

O teste de Schiller apresenta uma coloração clara para o iodo, podendo chegar a iodo-negativo, dependendo da intensidade do processo inflamatório.

Colpite focal: apresenta-se, como seu nome indica, em pequenos focos, sobrelevados, com pontilhado fino em seu interior. Teste de Schiller — áreas claras e pardas.

Na colpite atrófica ou senil, observa-se, pela colposcopia, que o revestimento da cérvis é pálido, destituído de brilho e da turgência característica. As sufusões hemorrágicas e petéquias são freqüentemente observadas. Devido ao epitélio ser muito delgado, observam-se com freqüência os vasos, que são muito vulneráveis e sangram facilmente.

Freqüentemente se surpreendem as erosões verdadeiras. Teste de Schiller — iodo-pardo com áreas claras.

1.2.2 Imagens Atípicas ou Patológicas

No processo de re-epitelização cervical, um novo tecido se forma e recebe o nome de terceira mucosa. Este tecido gradualmente vai se diferenciando até atingir a completa maturação epitelial.

Por se tratar de um processo muito lento, durante a re-epitelização, o epitélio jovem e imaturo pode sofrer um desvio dando início a um processo displásico, que poderá evoluir para carcinoma "IN SITU" e invasor.

Na colposcopia, estas alterações displásicas (leve, moderada e grave) e carcinoma "IN SITU" correspondem às imagens colposcópicas atípicas: leucoplasia, base, mosaico e zona de transformação atípica. As zonas vermelhas inespecíficas, erosão verdadeira, e imagens iodo negativas "mudas" de bordas nítidas também podem ser correlacionadas com as referidas atípias epiteliais. Por vezes, as imagens não se mostram isoladas, mas associadas, constituindo quadros complexos de imagens colposcópicas.

a) Leucoplasia caracteriza-se por ser nacarada, lisa, brancacenta e de contornos nítidos. Por vezes se mostra sobrelevada, destacando-se com nitidez.

Pode ser isolada ou difusa. Do ponto de vista colposcópico, as leucoplasias podem ser consideradas como:

— simples, em placas, verrucosas, fissuradas e associadas.

A simples é sempre tênue e lisa; a em placas caracteriza-se por número variável de placas brancacentas, isoladas ou formando conjuntos; a verrucosa é mais densa e abaulada irregularmente; e a fissurada apresenta áreas em diversos níveis, com depressões mais ou menos profundas.

Quanto à associada, descrita por Bret e Coupez, recebe o nome de Leucoqueratose e engloba a leucoplasia, base e mosaico.

Excetuando-se as do tipo simples e em placas, as demais requerem um seguimento cuidadoso, devido ao potencial de crescimento apresentado por estas atípias. (Fig. 4)

b) Mosaico

O mosaico caracteriza-se por ser uma lesão atípica originada da zona de Transformação. Constitui uma atipia das mais freqüentemente encontradas nas neoplasias intra-epiteliais.

Pela colposcopia observa-se uma área brancacenta, formada por campos poligonais próximos uns aos outros e separados por sulcos róseos, percorridos por vasos capilares. Pode situar-se em parte da cérvix ou recobrir toda a extensão cervical.

Quanto maior o espessamento da imagem, maiores as possibilidades de um diagnóstico histopatológico mais severo.

Por vezes o mosaico é "ponteadado", indicando um orifício glandular, e Bret e Coupez chamam a esta forma de "IMAGEM EM GOTA".

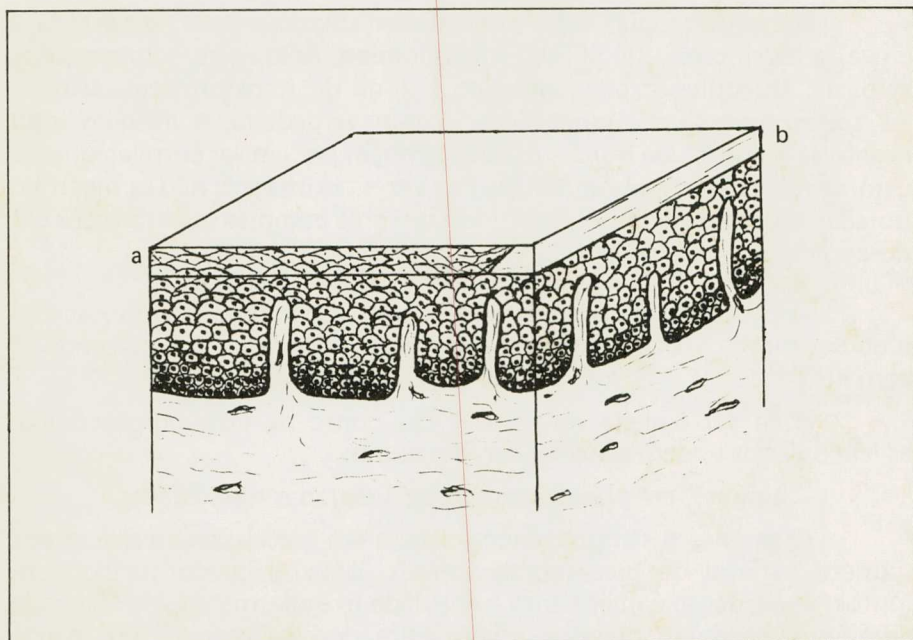


Fig. 4

IMAGEM ATÍPICA – LEUCOPLASIA

- a) Maturação Epitelial Normal
- b) Presença de Faixa de Quera-
tinização
(células anucleadas).

c) Base Leucoplásica

A base leucoplásica, colposcopicamente, apresenta-se brancacenta, às vezes elevada em relação ao tecido vizinho e com um fino pontilhado vermelho (capilar ectásico).

A base papilar caracteriza-se por ser brancacenta, irregular, sobrelevada e com proeminências papilares de tamanhos variados, nas quais é possível reconhecer os capilares modificados.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com as colpites.

O teste de Schiller, nas imagens descritas, é definitivamente POSITIVO, isto é, apresenta imagens iodo-negativas.

No que se refere ao comportamento evolutivo epitelial, a grande maioria dos autores salienta a importância das imagens atípicas quando estas são irregulares, espessadas e com alterações vasculares.

d) Erosão Verdadeira

Habitualmente, a erosão verdadeira pode ser traumática ou decorrente de uma alteraçãotrófica epitelial (hormonal), mas pode ocasionalmente representar uma atipia epitelial.

Do ponto de vista colposcópico, compreende uma área destituída de apitélio, com orifícios vasculares visíveis e de limites nítidos com o epitélio vizinho.

O teste de Schiller se apresenta iodo-pardo.

e) Zona de Transformação Atípica

Atualmente, a zona de Transformação Atípica tem sido motivo de novos estudos e novos conceitos têm surgido. (anexo 2).

A sua importância reside na atipia acentuada que ela representa.

Para Glatthaar, a Zona de Transformação Atípica apresenta as seguintes características:

- superfície irregular, ora sobrelevada, ora em depressão;
- coloração branca-amarela-avermelhada e aspecto vítreo;
- hipervascularização com disposição irregular e vasos em calibres diferentes;
- sangramento de contacto, devido à presença de áreas de erosão verdadeira;
- ausência de coloração pelo teste de Schiller.

Há uma tendência em classificar as zonas atípicas em dois tipos:

- Zona de Transformação atípica simples (epitélio pavimentoso brancacento, de superfície irregular, com tendência a imagens leucoqueratósicas, destituídas entretanto de alterações vasculares).
- Zona de Transformação Atípica acentuada — (lesão irregular, polimorfa, abaulada, de aspecto vítreo, com áreas de erosões verdadeiras e vasos atípicos).

f) Zona Vermelha Atípica

São zonas que se caracterizam por sangrar facilmente e são iodo-negativas.

g) Vascularização Atípica (Fig. 5)

Merece atenção especial o estudo detalhado dos vasos, em colposcopia.

Para Mateu—Aragones, os vasos podem ser assim classificados:

I — Fina rede capilar que corresponde à mucosa original.

II -- Discreto aumento da rede normal ou imagem vascular correspondente à colpíte.

III — Vasos notadamente dilatados mas com trajeto e ramificações normais.

IV — Vasos dilatados e irregulares com forma de sacarrocha e forquilha, com alterações bruscas do trajeto.

V — Vasos atípicos de forma irregular e adelgaçamento em seu trajeto com interrupções bruscas.

Quanto às imagens referentes às neoplasias invasivas da cérvix uterina, são por demais características, apresentando, em umas, o crescimento exofítico, com bordas vegetantes e, em outras, endofítico, com necrose e ulceração.

1.3 ENDOCERVISCOPIA

A endocerviscopia estuda o canal cervical pelo colposcópico. Faz-se uso de pinças apropriadas para entreabrir o canal (pinças de MENKIN, FOGAN, etc.).

No exame da endocérvix, ênfase deve ser dada:

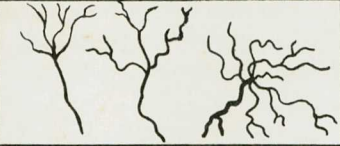

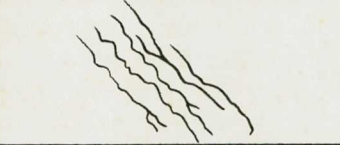
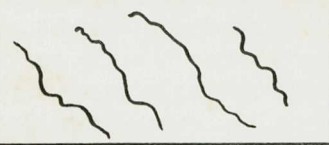
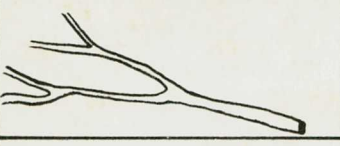
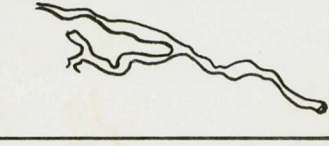
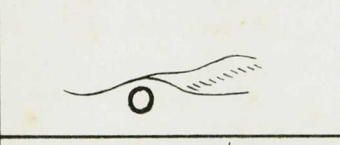
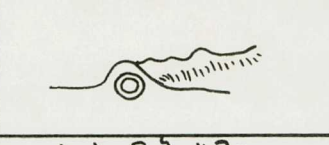
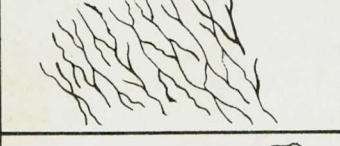

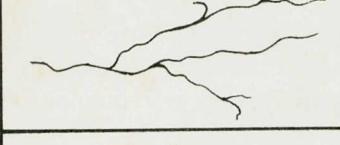
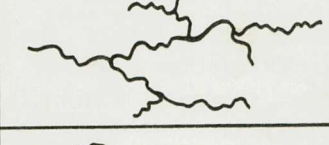
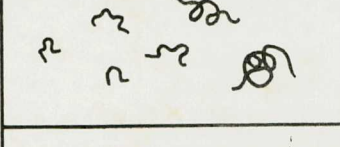
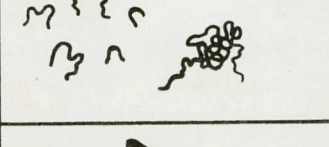
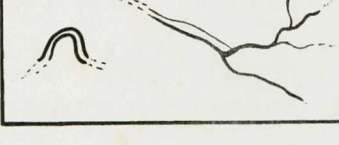
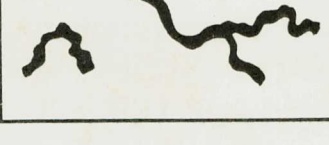
- a) às secreções do conduto (mucosa, purulenta, sanguinolenta, etc).
- b) ao estudo das dobras da mucosa do canal cervical
- c) ao estudo dos vasos
- d) ao estudo de placas brancas (áreas metaplásicas)
- e) à verificação da existência de polipos, crescimentos exofíticos, etc.

Fig. 5

ELEMENTOS PARA DIAGNÓSTICO DA ATIPIA VASCULAR

TÍPICOS

ATÍPICOS

Formas Especiais

Distância intercapilar

Calibre

Proeminência

Disposição reticular

Ramificação

Em alça

Extremidades

2. CITO—HISTOPATOLOGIA DAS DISPLASIAS E CARCINOMA "IN SITU" (neoplasias intra-epiteliais cervicais)

Koss, em 1972, ao escrever sobre as alterações pré-cancerosas da cérvix uterina, lembrou muito oportunamente que os conhecimentos destas modificações datam de muitos anos atrás, desde os trabalhos de Schuenstein, em 1908, contudo, naquela época não foram devidamente valorizados.

Na verdade, somente com o aparecimento do cito-diagnóstico, em 1941/1943, idealizado por Papanicolaou, o interesse pelas lesões precedentes ao carcinoma invasor e seu diagnóstico foi despertado. De início, descreviam-se apenas as alterações morfológicas. Posteriormente, com o acréscimo de importantes contribuições (Koss, Richart e outros) uma nova fase surgiu em que os diagnósticos citológicos se tornaram mais precisos e objetivos, resultado de minuciosos estudos (qualitativos e quantitativos) celulares, associados aos conhecimentos da histopatologia.

2.1 CONCEITUAÇÃO

As displasias, segundo Patten, constituem "um conjunto de reações heteroplásicas que invadem o epitélio escamoso estratificado, original ou metaplásico, e este campo de reação é caracterizado por mal-formação ou desordem do desenvolvimento, manifestado, morfológicamente, por variações na maturação citoplasmática, associadas com certas alterações nucleares". Corresponde àquelas lesões que precedem ao Carcinoma Cervical e que não preenchem os requisitos necessários para serem interpretadas como carcinoma "in situ".

Este, por sua vez, de acordo com publicações da Acta Cytologica de 1962, corresponde aos casos em que há ausência de invasão estromal, mas toda a espessura epitelial é constituída por células neoplásicas não diferenciadas.

2.2 CLASSIFICAÇÃO

As displasias são classificadas, de acordo com a diferenciação citoplasmática e, também, segundo o potencial ou comportamento biológico, em: leves, moderadas e acentuadas.

As displasias e o carcinoma "in situ" foram designados, genericamente, por Richart, como "Neoplasias intra-epiteliais cervicais"

(NIC), que representam todas as alterações precursoras do carcinoma invasor.

2.3 ASPECTOS CITOPATOLÓGICOS

De acordo com os conceitos referidos, as "neoplasias intra-epiteliais" são diagnosticadas como alterações displásicas (leves, moderadas e acentuadas) e carcinoma "in situ" pela histopatologia, e como alterações citomorfológicas, descritas por Papanicolaou como "Discarióticas" e "Neoplásicas".

2.3.1 Displasia Leve

Traduz alterações de diferenciação nas células dos tipos superficial e intermediário, onde o citoplasma é bem preservado e o núcleo aumentado, levemente hipercromático. A relação núcleo/citoplasma está pouco elevada. A membrana nuclear é lisa e uniformemente espessada. A cromatina se apresenta como um retículo finamente regular ou como fundo homogêneo. Podem-se observar pequenas massas cromáticas — os cromocentros.

As displasias leves apresentam baixo potencial evolutivo de malignidade e se associam em geral a processos inflamatórios crônicos.

2.3.2 Displasia Moderada

As modificações se assemelham às da displasia leve, sendo, entretanto, mais intensas. Há alterações de diferenciação nas células, semelhantes às intermediárias pequenas, e em raras parabasais, mostrando todas um maior aumento na relação núcleo/citoplasma.

2.3.3 Displasia Acentuada

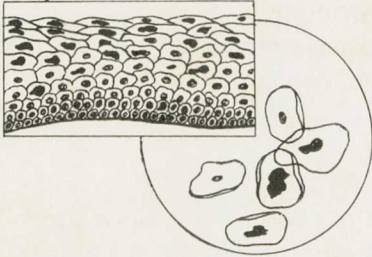
Traduz alterações principalmente de diferenciação de células semelhantes às parabasais, que exibem escasso citoplasma pálido e cianofílico e núcleo nitidamente hipercromático. A relação núcleo/citoplasma é significativamente mais elevada. A membrana nuclear é espessada e discretamente irregular e a cromatina se apresenta em grumos pequenos e relativamente uniformes. Não se observam nucléolos.

2.3.4 Carcinoma "in situ"

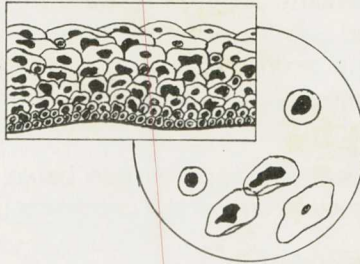
Os esfregaços mostram células que lembram, principalmente, as células profundas do tipo basal. A relação núcleo/citoplasma é muito

CORRELAÇÃO CITO-HISTOPATOLÓGICA DAS
DISPLASIAS, CA "IN SITU" E INVASIVO

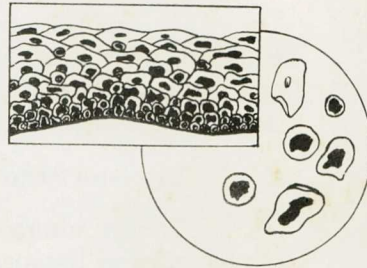
Displ. Leve



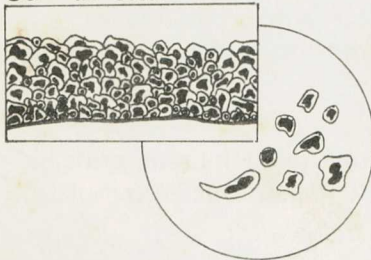
Displ. Moderada



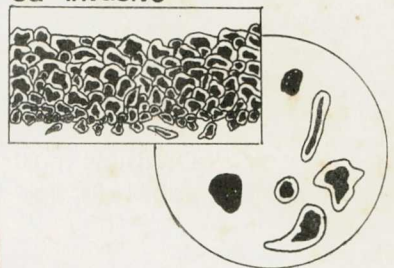
Displ. Acentuada



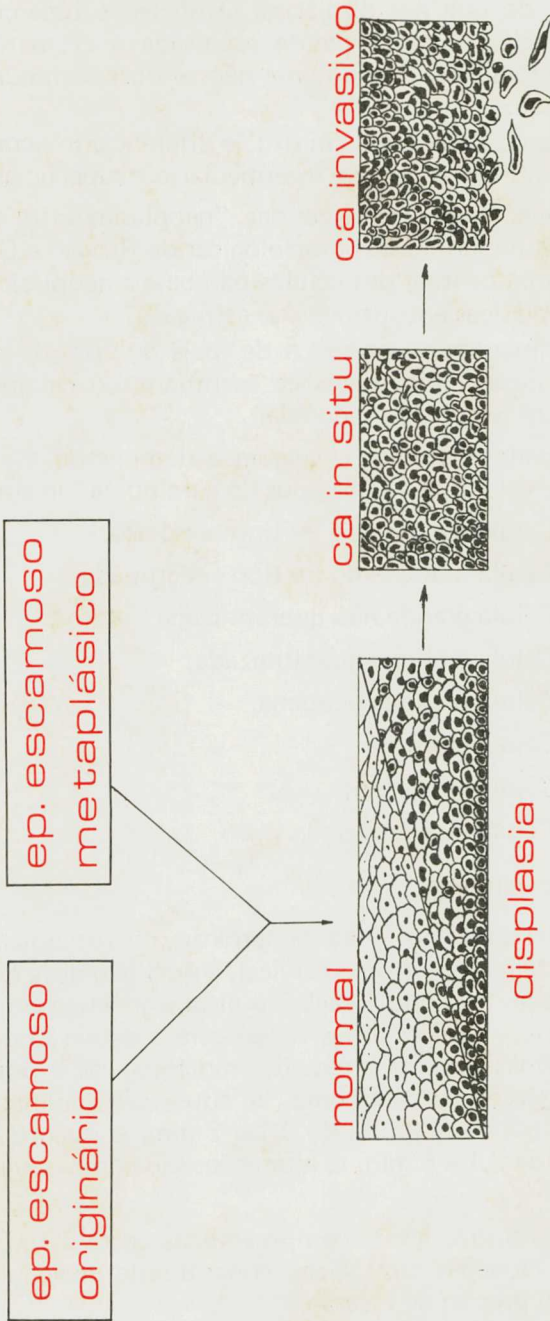
Ca "In Situ"



Ca Invasivo



COMPORTAMENTO BIOLÓGICO
DISPLASIAS / CA IN SITU / INVASIVO



mais elevada do que nas displasias. O núcleo é hipercromático, com membrana nuclear irregularmente espessada e cromatina em massas irregulares e grosseiras. Comumente não se observam nucléolos. O citoplasma é escasso.

Quando o Carcinoma "in situ" é diferenciado ocorrem, também, células que lembram as do tipo intermediário e superficial.

O diagnóstico citológico das "neoplasias intra-epiteliais cervicais" se baseia nas alterações morfológicas de Reagan e Ogakaki, ao que se adiciona o percentual das células parabasais neoplásicas, em relação às células neoplásicas encontradas no esfregaço.

Desta maneira, a presença de mais de 10% de elementos com tais características indica displasia acentuada ou carcinoma "in situ" e menos de 10%, displasia moderada.

Tweddalle e Dublier chegaram a demonstrar a existência de 8 (oito) tipos de células nos esfregaços do carcinoma "in situ":

- 1º – Célula málgna do 3º tipo – isolada;
- 2º – Célula málgna do 3º tipo – agrupada;
- 3º – Célula grande não queratinizada;
- 4º – Célula málgna queratinizada;
- 5º – Célula málgna pequena;
- 6º – Célula em fibra;
- 7º – Célula em girino;
- 8º – Célula indiferenciada.

2.3.5 Microcarcinoma

Caracteriza-se por uma penetração microscópica do processo neoplásico epitelial no estroma cervical, a qual não deve exceder a 5 mm de profundidade. Segundo Reagan, o citodiagnóstico do microcarcinoma relaciona-se, na maioria das vezes, com a extensão do processo infiltrativo. Assim sendo, as alterações morfológicas e populacionais, já referidas em relação ao carcinoma "in situ", são encontradas nos casos em que a infiltração se limita de 0.1 a 2 mm, enquanto que nos casos de infiltração, de 2,1 a 5 mm, as alterações são comparadas às do carcinoma invasivo.

Aquelas outras lesões compreendidas entre 2.1 a 3 mm apresentam extensas variações citológicas, constituindo obstáculo freqüente a um diagnóstico preciso de invasão.

2.4 ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

As lesões displásicas, consideradas atualmente como EPITÉLIOS ANÔMALOS OU ATÍPICOS, se caracterizam por apresentar evidentes alterações de maturação celular.

De acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde, as displasias podem ser assim definidas:

2.4.1 Displasia Leve

É aquela que mostra perda da polaridade e da estratificação do 1/3 inferior do epitélio (camada profunda), devido ao maior índice de reprodução celular e irregular maturação das células. Tal fato causa, conseqüentemente, uma alteração na diferenciação das células das camadas superficial e intermediária.

2.4.2 Displasia Moderada

Mostra uma maior perda de polaridade e de estratificação (camadas profundas e intermediária) comprometendo cerca da metade da espessura do epitélio. Há um maior aumento da reprodução celular, com maturação mais irregular, o que resulta em descamação de células semelhantes às intermediárias e parabasais com significativas alterações nucleares.

2.4.3 Displasia Acentuada

É aquela em que quase toda a espessura do epitélio (3/4 ou 2/3 da espessura) exibe perda de polaridade e de estratificação. Há um maior índice de reprodução celular. Em conseqüência da maior irregularidade de maturação e diferenciação celular, descamam células anormais que se assemelham às do tipo parabasal.

2.4.4 Carcinoma "in situ"

Quando é do tipo indiferenciado mostra uma perda total de polaridade e da estratificação em toda a espessura do epitélio, desde a camada basal até a camada superficial. Entretanto, quando é diferenciado, há alguma maturação na porção superficial do epitélio. As mitoses são numerosas e a membrana basal está íntegra.

As células que descamam no Carcinoma "in situ", pequenas ou volumosas, têm um aspecto que lembra, principalmente, as células profundas do tipo basal.

Nos casos de displasias e carcinoma "in situ" as glândulas cervicais podem exibir epitélio anormal, o que não implica em modificação do diagnóstico de qualquer das formas destas lesões intra-epiteliais.

Do exposto, fica evidenciada a viabilidade de um diagnóstico correlato entre a citopatologia e a histopatologia, com expressivo percentual de acerto, conforme demonstraram Silveira e Reagan, este último com 100 casos estudados através dos dois métodos, com as seguintes cifras:

Carcinoma "in situ"	96,7%
Microcarcinoma	87,1%
Carcinoma Invasivo	97,4%

2.5 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO

2.5.1 Indicações Colposcópicas e Citopatológicas

A indicação de estudo histopatológico se prende aos resultados obtidos com a Colposcopia e a Citopatologia.

Dentre as imagens colposcópicas atípicas que exigem um estudo histopatológico, destacam-se:

- a) Mosaico grosseiro em relevo e cornificado;
- b) Base papilar grosseira, em relevo, com alças capilares irregulares;
- c) Leucoplasia escamosa com aspecto de mosaico;
- d) Erosão verdadeira dentro de uma zona matriz (leucoplasia, base ou mosaico);
- e) Transformação atípica muito vascularizada com anéis brancos em torno dos orifícios glandulares, aspecto gelatinoso ou de toucinho;
- f) Vascularização francamente atípica, isolada ou combinada com zonas matrizes;
- g) Cor amarelada ou acinzentada das lesões.

Os resultados citopatológicos de displasias moderada e acentuada, carcinoma "in situ" e carcinoma invasivo, implicam na indicação de estudo histopatológico.

2.5.2 **Recomendações e Precauções na Obtenção das Amostras para o Exame Histopatológico.**

- a) O fragmento deve ser retirado de maneira adequada, em local, preferentemente, orientado pela colposcopia e em quantidade suficiente;
- b) O acondicionamento das amostras deve ser feito em recipiente amplo que possa conter os fragmentos ou a peça cirúrgica, permitindo sua introdução e retirada sem provocar distorção tecidual;
- c) As amostras devem ser submersas completamente na solução fixadora, (formol a 10%);
- d) Os vasos contendo as amostras devem ser vedados e encaminhados ao Laboratório de Histopatologia, acompanhados das requisições dos exames convenientemente preenchidas.

2.6 **No item 2.6 detalhamos os procedimentos recomendados para o seguimento das pacientes, considerando os resultados da Colposcopia, Citopatologia e Histopatologia. (Vide pág. 29)**

Os resultados cito e histopatológicos serão emitidos de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde.

3. **NOMENCLATURA PARA OS DIAGNÓSTICOS CITOLÓGICOS**

3.1 **OBJETIVOS**

O diagnóstico citológico visa a:

- 1.1 dar uma informação precisa sobre a morfologia celular;
- 1.2 obedecer a determinados critérios, a fim de possibilitar o tratamento estatístico.

3.2 **ESBOÇO HISTÓRICO**

Diversas classificações foram e vêm sendo propostas para o citodiagnóstico. De início, a de Papanicolaou (1941/43), com fundamentos nos achados citológicos: negativos, positivos, suspeitos, e, em alguns casos, inconclusivos.

O desenvolvimento da citologia impulsionou o Citopatologista no sentido de emitir conclusões mais precisas e detalhadas. Em editorial publicado pela Acta Cytologica (1964), um estudo sobre os relatórios citológicos foi realizado, onde se afirmavam que os diagnósticos conclusivos, de um modo geral, obedecem a três escolas:

1. de acordo com a classificação de Papanicolaou;
2. com a terminologia utilizada pela histopatologia;
3. em três grupos;

Negativos
Suspeitos
Positivos.

No manual de Normas e Procedimentos para o controle do câncer do colo uterino, de 1972, da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, é recomendado o emprego do "Sistema de Nomenclatura da Organização Mundial de Saúde", enfatizando que esta adoção contribuirá para uma notificação uniforme que possibilitará parâmetros, a fim de permitir a comparabilidade dos dados em diferentes áreas geográficas. Ainda no referido Manual, é aconselhado seguir às denominações abaixo descritas, as quais se prendem às informações precisas sobre a ausência, presença ou suspeita de neoplasia maligna:

- não diagnosticado;
- negativo para células neoplásicas;
- necessário repetir o exame após tratamento.

Diagnóstico compatível com:

- Diaplasias
 - Leve
 - Moderada
 - Acentuada
- Carcinoma "in situ"
- Carcinoma invasivo
 - epidermoide
 - adenocarcinoma
- Células neoplásicas de outras origens (se possível, especificar).

Quando necessário, serão incluídas, também, informações sobre a presença de inflamação, atipias inflamatórias e hemorragia. Também será notificada a presença de parasitos e fungos (tricomonas, monílias e outros), bem como qualquer descamação endometrial inadequada para a data do ciclo menstrual.

2.6 PROCEDIMENTOS RECOMENDADOS DE ACORDO COM A COLPO-CITO-HISTOPATOLOGIA - SEGUIMENTO DAS PACIENTES

COLPOSCOPIA	CITOLOGIA	HISTOLOGIA	CONDUTA	
1. Epitélio Pavimentoso Original Ectopia Zona de Transformação	Negativo P/Células Neoplásicas.	— Mucosa Escamosa — Mucosa Colunar — Mucosa Mista ou 3. ^a Mucosa	Reexame Anual	
2. Cervicites: Colpocervicites; Condilomas; Polipos; Papilomas; Erosão; Úlcera de Decúbito; Lúes; TBC; Etc.	Negativo P/Células Neoplásicas.	— Processos Inflamatórios: Específicos ou inespecíficos	Reexame de 6/6 meses	
3. NOVO CONCEITO DE ZONA DE TRANSFORMAÇÃO ATÍPICA	Compatível c/Displasia Leve.	— Displasia Leve	Reexame de 3/3 meses	
				GRAU I — Discretos Campos em Mosaico ou Pontilhado — Leucoplasia Tênué — Superfície Regular, Limites pouco marcados — Área Leuco-Acética Esboçada.
				GRAU II — Mosaico Pontilhado mais marcado — Leucoplasia mais densa — Superfície Irregular, certo relevo, bordas marcadas — Área Leuco-Acética Presente.
GRAU III — Mosaico e/ou pontilhado grosseiro — Leucoplasia Escamosa — Superfície Granulosa, Bordas bem marcadas e em relevo — Área Leuco-Acética Nítida.	Compatível C/Displasia Grave ou Carcinoma "In Situ"	— Ca "In Situ"	Biópsia dirigida Conização	
4. Lesão Exofítica Cerebróide, Mamelonada, Não Ulcerada. Úlcera Carcinomatosa. Vasos Atípicos Bizarros.	Carcinoma: Adeno ou Epidermóide.	— Carcinoma Invasor	Biópsia Tratamento Especificado.	

ADAPTADO DO ESQUEMA DE SOLDAN E COLS., 1974

3.3 ADOÇÃO DA NOMENCLATURA RECOMENDADA PELA OPAS/OMS NOS DIVERSOS SETORES ORGÂNICOS

Considerando certas e específicas alterações citomorfológicas, há possibilidade da citologia afirmar não só a presença de células neoplásicas, mas sugerir a provável linhagem das neoplasias em estudo. É bem verdade que alguns órgãos são mais favorecidos por fornecerem subsídios mais expressivos à interpretação citológica. Desta forma, a orientação da OPAS/OMS, para o diagnóstico das lesões do colo uterino, se presta para outros órgãos, desde que sejam feitos os ajustes requeridos.

Diagnóstico citológico (adaptação da OPAS/OMS).

3.3.1 Sistema Respiratório

a — Faringe

Displasias
Ca "in situ"
Ca epidermóide invasivo

b — Laringe

Idem

c — Traquéia e Brônquios

Displasias
Carcinoma
— epidermóide
— adenocarcinoma
— "oat cell"

3.3.2 Sistema Digestivo

a — Cavidade oral

Displasias
Ca "in situ"
Ca epidermóide invasivo

b — Esôfago

Carcinoma
— epidermóide
— adenocarcinoma

c — Estômago e Intestinos

Carcinoma
— adenocarcinoma

d — Ampola retal

Carcinoma
— epidermóide*
— adenocarcinoma

e — Canal anal

Carcinoma
— epidermóide

3.3.3 Sistema Genital

3.3.3.1 Feminino

a – Vulva, vagina

Displasias
Carcinoma
– “in situ”
– epidermóide

b – Cérvix

Displasias
Ca “in situ”
Ca invasivo
– epidermóide
– adenocarcinoma

c – Corpo útero

Carcinoma
– adenocarcinoma
– sarcoma
– cariocarcinoma

d – Ovários

Carcinoma
– adenocarcinoma
– tumores funcionantes **

e – Mamas

Papiloma intraductal (?)
– carcinoma
– D. Paget

3.3.3.2 Masculino

a – Penis

Carcinoma
– epidermóide
Sarcoma

b – Próstata

Carcinoma
– adenocarcinoma
– epidermóide (?)

3.3.4 Sistema Urinário

a – Pélvis renal e Bexiga

Carcinoma
– Transicional
Sarcoma

3.3.5 Derrames Cavitários

a – Pleura

Metastáticos

b – Peritônio

Mesoteliomas (?)

3.3.6 Pele

Doença de Bowen
Carcinoma
Melanoma

Observações

*Segundo Carvalho e Soares, na ampola retal, o carcinoma epidermóide apresentou prevalência elevada em casos estudados no Recife, diferindo destarte das demais estatísticas sobre o assunto.

** O Citopatologista deve estar alertado sobre a importância de assinalar, nos relatórios, os valores da maturação epitelial do conteúdo vaginal ou sedimento urinário, de acordo com a idade das pacientes, o que propiciaria diagnósticos de (ou ao menos sugeriria) tumores funcionantes.

3.4 NOMENCLATURA PARA OS DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS

Para os diagnósticos histopatológicos, sugere-se a adoção da nomenclatura histológica preparada pelo Centro Internacional de Referência para a Nomenclatura e Classificação Histológica dos Tumores Uterinos e Placentários da **Organização Mundial da Saúde**.

- Material não diagnosticado
- Negativo quanto a epitélio neoplásico
- Displasia Leve
- Displasia Moderada
- Displasia Acentuada
- Carcinoma "in situ"
- Carcinoma "in situ" com invasão mínima do estroma
- Carcinoma invasivo
 - Carcinoma epidermóide
 - Adenocarcinoma

Devem-se registrar informações quanto à diferenciação e invasão vascular.

4. ANEXOS

4.1 ROTINA DO EXAME COLPOSCÓPICO

O exame colposcópico objetiva três (3) aplicações principais:

- a — diagnóstico das lesões benignas;

- b — diagnóstico de displasia e carcinoma "in situ" do colo, possibilitando o diagnóstico histopatológico;
- c — investigação e ensino.

A fim de que os objetivos sejam alcançados impõe-se uma seqüência na exploração da colposcopia como método de diagnóstico:

- 1.º — exposição do colo uterino com um espéculo destituído de lubrificantes;
- 2.º — limpeza da superfície cervical com soro fisiológico;
- 3.º — descrição macroscópica;
- 4.º — aplicação da solução de ácido acético a 3%, seguida da descrição ou reprodução esquemática das imagens colposcópicas;
- 5.º — utilização do filtro verde para o estudo vascular, seguida de descrição ou reprodução esquemática das imagens colposcópicas;
- 6.º — aplicação do Teste de Schiller. Interpretação e anotação;
- 7.º — sugere-se, em alguns casos, utilizar o teste de azul de toluidina e a prova de Rieper.

Descrição

- a — Exame macroscópico:
 - b — Exame colposcópico:
 - c — Teste de Schiller:
- 8.º — conclusões

4.2 NOMENCLATURA COLPOSCÓPICA

II Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia:
Graz — Áustria — 1975

Classificação das imagens:

1. Epitélio escamoso normal
2. Epitélio colunar
3. Transformação típica

– Aspectos Anormais:

1. Transformação Atípica

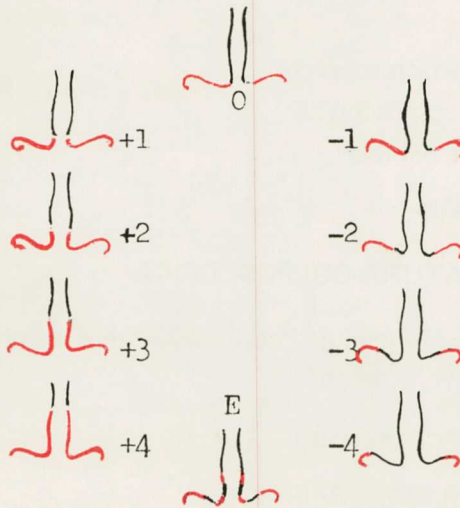
- a) Epitélio branco
- b) Mosaico
- c) Pontilhado
- d) Leucoplasia
- e) Vasos Atípicos

2. Suspeita de Invasão

3. Miscelânea

- Processos inflamatórios
- Erosão
- Epitélio Atrófico
- Polipos, Papilomas, Condilomas, etc.

4.3 ESQUEMA PARA A LOCALIZAÇÃO DA JUNÇÃO ESCAMO-COLUNAR E DA ÚLTIMA GÂNDULA



Rieper, 1970

- 0 = Exatamente no orifício externo (anatômico) do canal cervical.
- +1 = Pouco acima de 0, dentro do canal.
- +2 = Entre +1 até a quarta parte da altura do canal.
- +3 = Entre +2 e a metade da altura do canal.
- +4 = Na metade superior do canal cervical.
- 1 = pouco abaixo de 0.
- 2 = Entre -1 e a quarta parte da distância entre o orifício externo e o fundo de saco vaginal.
- 3 = Entre -2 até a metade da distância entre o orifício externo e o fundo de saco vaginal.
- 4 = De -3 até o fundo de saco vaginal.
- E = Interrompido.

Victor Rodrigues, 1970

4.4 TESTES RECOMENDADOS NA ROTINA COLPOSCÓPICA

4.4.1 Prova de Schiller

A aplicação de uma solução iodo-iodurada (iodo 5,0; iodeto de potássio 10,0 e água destilada 250,0) sobre o colo, constitui o "Teste" ou "Prova de SCHILLER", que objetiva descobrir as imagens iodo negativas, positivas ou claras, dependendo do conteúdo glicogênico da mucosa de revestimento ectocervical.

Segundo Salomé e Baiochi, para tirar a coloração do iodo para novo exame colposcópico, basta passar uma solução de hipossulfito de sódio a 2%.

4.4.2 Prova de Noradrenalina de Majéwski

Destina-se a obter uma melhor visualização dos vasos sanguíneos. Consiste na aplicação de uma solução de noradrenalina a 1:1000 por meio de chumaço de algodão. A embrocção deve ser aplicada de 1 a 2 minutos. O efeito completo aparece com 2 minutos, oferecendo perfeito destaque dos capilares.

4.4.3 Prova de Azul de Toluidina (Solução aquosa a 1%)

A embrocção do colo uterino com esta solução demonstra que os tecidos ricos em núcleos destacam-se num azul proporcionalmente muito intenso (RIEGER).

A Junção Escamo-Colunar é destacada nitidamente. O tecido neoplásico fica azul-intenso. As imagens atípicas: leucoplasia, base, mosaico, etc, nem sempre tomam a cor azul. Segundo RIEPER, não é uma coloração específica para câncer, mas ajuda a diferenciar os tecidos.

Nota: A prova com Azul de Toluidina associada ao Teste de SCHILLER já foi descrita anteriormente (v. 1.1.3)

4.5 CODIFICAÇÃO UTILIZADA PARA OS RESULTADOS COLPOSCÓPICOS E CITOLÓGICOS

4.5.1 Colposcopia

Mucosa Original (M.O.)
Ectrópio (E)
Zona de Transformação (ZT)
Base (B)
Leucoplasia (L)
Mosaico (M)
Junção Escamo-Colunar (JEC)
Ectopia Papilar (EP)
Ulceração (U)
Depressão (DP)
Contornos Nítidos (CN)
Contornos Imprecisos (CI)

4.5.2 Citopatologia

O.C — Inadequado
1.C — Negativo para células neoplásicas
2.C — Tratar e Repetir (especificar; Citologia inflamatória)
3.C — Diagnóstico compatível com Displasia:
 3.C1 — Leve
 3.C2 — Moderada
 3.C3 — Acentuada
4.C — Carcinoma "In Situ"
5.C — Carcinoma Invasivo
 5.C1 — Epidermóide
 5.C2 — Adenocarcinoma
6.C — Presença de células neoplásicas de outra origem.

5. BIBLIOGRAFIA

- AYRE, J.E — The vaginal smear precancer cell study. *Amer J. Obst. Gynec.* 53:609, 1942, 407p.
- BALAGUERÔ, LLADÓ — El Carcinoma in situ del cuello uterino. Barcelona. Editorial Epaxs. 1971, 255p.
- BRET, Jules; COUPEZ, Fernand — COLPOSCOPIE — Paris. Masson & Cie. 1960, 269p.
- CARRERA, J.M; DEXEUXS, S Jr; COUPEZ, F — Tratado y Atlas de Colposcopia. Barcelona — Salvat Editores, S.A. 1973, 273p.
- CRAMER, Herbert; AMILIBIA, Estanislao — La Colposcopia en la Práctica. Barcelona. Editorial Labor S.A., 1963, 117p.
- CUNHA, Mercês Pontes — Considerações sobre as diversas classificações utilizadas para interpretação do exame citológico. *Anais Nordestinos de Ginecologia e Obstetrícia.* Recife. 3 (5) 359 —64, 1970.
- _____ Citologia e Classificação da Neoplasia Intraepitelial Cervical. *Anais Nordestinos.* Recife 5 (4) 221—7 jul.—agosto, 1972.
- _____ Citopatologia das Neoplasias Intraepiteliais Cervicais (Displasia e Carcinoma "in situ"). *Jornal Brasileiro de Ginecologia.* Rio de Janeiro (76 (&)) 213—220, 1973.
- KERN, Gunter —Preinvasive Carcinoma of the Cervix — Theory and Practice. New York. Springer Heidelberg. 1968, 212p.
- KOSS, Leopold —Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. Montreal. Lippincott Company, 1961, 380p.
- _____ Precancerous Changes of the epithelia of the uterina cervix. *Compendium on Diagnostic Cytology.* Chicago. INTERNATIONAL ACADEMY of CITOTOLOGY, 404p.
- LAGRUTTA, José; LAGUENN, Rubens P. QUIJANO, Francisco —Cancer del Cuello uterino. Buenos Aires. Intermedica 1966, 230p.

- LUCENA, Carlos Miguel; FOIX, Antonio; EGVIA, Oswaldo —
DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CANCER DE CUELLO Y SU
TRATAMIENTO. Buenos Aires. Editorial Medica Paname-
ricana. 281p.
- Manual de Normas Y Procedimientos para el Control del Cancer del
Cuello uterino.
Washington. Organizacion Panamericana de la Salud, 1972, 62p.
- MERLO, Gonzalez J — El Cuello uterino. Anatomia Patologica. Citolo-
gia Y Colposcopia. Barcelona. Salvad Editores S.A., 1973, 27p.
- OKAGAKI, T — Diagnosis of Anaplasia and Carcinoma in situ by dif-
ferential cells counts. Acta Cytologica. Baltimore, 6: 342, 1962.
- PAPANICOLAOU, G — Atlas of Exfoliative Cytology. Cambridge, 1954.
- PAPANICOLAOU, G. N.; TRAUT, H — Diagnosis of uterine cancer by
the vaginal smer. N. York The Commonwealth Fund, 1943, 45p.
- PATTEN — Compendium on Diagnostic Cytology — I.A.C. Chicago,
1972, 404p.
- PATTEN, S.F. In Lewis, G.C. Jr., WANTZ, W. B. JAFFE, R.M. New
concepts in gynecologic oncology. Philadelphia, F.A. Davis.
33-44, 1966.
- REAGAN, J.W — Dysplasia of the Uterine Cervix in Dysplasia, Carci-
noma in situ and Microinvasive Carcinoma of the Cervix Uteri —
L.A. Gray Thomas Springfield. Chicago, 306, 1960, 44p.
- REAGAN, J — Microinvasive Carcinoma of the Uterine Cervix — Com-
pendium on Diagnostic Cytology — I A C Chicago, 1972, 404p.
- RICHART, R — História Natural da Neoplasia Cervical Intraepitelial
Clínicas Obstétricas Y Ginecologicas. México, 747:1967, 1075p.
- SALGADO, Clóvis; RIEPER, João Paulo — Colposcopia — Rio de
Janeiro, FENAME, 1970, 159p.
- SILVEIRA, R.A. Citologia das Displasias e do Carcinoma "in situ".
ANGO — Recife, 6 (1) 35-38.

- SISTORI, Carlo — El cancer de útero. Barcelona. Editorial Científica Médica, 1969, 566p.
- TWEDDALLE, D.M; DUBILIER, L.D — Cytopathology of Female Genital Tract Neoplasms — Year Book Medical Publishers. Chicago, 1972, 245p.
- WIED. Georg L. The meaning of class III of the Papanicolaou classifications of specimens from the female genital tract. Baltimore. Acta Cytologica. 8: 99 — 101. 1964.

BIBLIOTECA DO C. E. DO I. N. Ca.

Autor Brasil. Minist. da Saude.

DNCa.

Título Colposcopia, Citopatologia
Histologia. 1977.

N.º Chamada F616.99414/13823c

N.º Registro 239/83/ex. 1

Prove que sabe honrar os seus compromissos devolvendo com pontualidade este livro à Biblioteca do C. E. do I. N. Ca.



